

Alessandro Rossi¹⁰, Elisabetta Franco⁴, Giovanni Gabutti⁵, Marzia Lazzari⁸,
Antonio Volpi⁴, Paolo Bonanni¹, Michele Conversano², Marco Ercolani¹³,
Antonio Ferro³, Giancarlo Icardi⁶, Stefania Maggi⁹, Silvestro Scotti¹¹, Stefano Valente¹³,
Francesco Vitale¹², Donato Greco⁷

¹ Università di Firenze; ² Presidente SItI, ASL di Taranto; ³ ULSS 17 del Veneto; ⁴ Università di Roma Tor Vergata;
⁵ Università di Ferrara; ⁶ Università di Genova; ⁷ Epidemiologo, Roma; ⁸ Policlinico di Roma Tor Vergata; ⁹ Direttivo SIGG;
¹⁰ Direttivo SIMG; ¹¹ Direttivo FIMMG; ¹² Università di Palermo; ¹³ Sanofi Pasteur MSD, Roma

La prevenzione vaccinale dell'herpes zoster in Italia. Sintesi delle evidenze scientifiche

Introduzione

L'herpes zoster (HZ) è una patologia acuta a eziologia virale, comune e debilitante, determinata dalla riattivazione del virus varicella-zoster (VZV), virus a DNA appartenente alla famiglia degli *Herpesviridae*. L'infezione primaria, conosciuta comunemente come varicella, si manifesta generalmente durante l'infanzia e si associa con l'induzione di immunità cellulo-mediata (CMI) specifica. Dopo la risoluzione clinica, il virus, risalito lungo i nervi sensitivi, rimane quiescente nei gangli sensitivi delle radici dorsali del midollo spinale e/o dei nervi cranici, dove dà luogo all'infezione latente. Nel corso della vita, quando l'ospite si viene a trovare in una condizione di vulnerabilità (normalmente per il declino della CMI, la cui causa nella maggior parte dei casi risiede nell'immunosenescenza naturale), il VZV si replica e diffonde in senso antidromico fino alle terminazioni sensitive cutanee, dando luogo alle manifestazioni nervose e cutanee a distribuzione dermatomera che caratterizzano l'HZ.

Epidemiologia dell'HZ e della nevralgia post-erpetica

L'incidenza dell'HZ, simile in tutto il mondo, non presenta andamento stagionale ed epidemico e correla con l'età della popolazione. A tal riguardo, ogni anno, vengono generalmente descritti nella letteratura internazionale 2-3 casi ogni 1.000 soggetti di età compresa tra 21 e 50 anni, 5 casi ogni 1.000

soggetti tra 51 e 60 anni e 6-7 casi ogni 1.000 soggetti tra 71 e 90 anni. Una review del 2013, focalizzata sulla popolazione dell'Unione Europea e dell'Islanda, Norvegia e Svizzera, ha stimato un tasso di incidenza complessiva di HZ pari a 3,2-3,9 casi/1.000 persone/anno, che si traduce in oltre 1,7 ($\pm 0,1$) milioni di nuovi casi di HZ ogni anno¹. Circa 1 individuo su 4 sviluppa HZ nel corso della vita^{2,3} e due terzi dei casi si verificano in individui di età superiore a 50 anni^{4,5}. Pertanto, con l'aumentare della popolazione anziana e fragile, ci si attende un aumento dei casi di HZ nel prossimo futuro⁶.

La fisiologica immunosenescenza è considerabile il *primum movens* eziopatogenetico della grande maggioranza dei casi di HZ; a conforto di quanto appena affermato si consideri infatti che in oltre il 90% pazienti con HZ non si riscontrano situazioni specifiche di immunocompromissione⁷. Oltre all'età, condizioni mediche come il diabete, la depressione maggiore, eventi stressanti della vita, trattamenti immunosoppressivi, infezione da HIV, linfomi, leucemie, trapianto di midollo o di altri organi e lupus eritematoso sistemico, possono aumentare il rischio di HZ, in quanto riducono la risposta immunitaria cellulo-mediata VZV-specifica^{8,9}. In genere l'HZ si verifica solo una volta nella vita, tuttavia è possibile che anche soggetti immunocompetenti possano manifestare episodi multipli di HZ¹⁰.

In Italia, dove le persone di età superiore ai 50 anni sono più di 24 milioni, si stima che

ogni anno si verifichino almeno 157.000 nuovi casi di zoster con un'incidenza di 6,3/1.000/anno¹¹. È inoltre risaputo ormai che vi è una proporzionalità diretta tra l'età di presentazione dello zoster e la gravità dello stesso, il che si traduce pertanto in una maggiore gravità della manifestazione all'aumentare dell'età dei soggetti affetti. Dai dati estrapolati dalle schede di dimissione ospedaliera relative al periodo compreso tra il 1999 e il 2005 (SDO = ICD9-CM 053), sono state 35.328 le ospedalizzazioni per HZ, il 62% delle quali si è reso necessario per soggetti di età superiore a 65 anni, con una durata media della degenza di 8 giorni e un totale di oltre 22 mila giornate di degenza all'anno¹².

La complicanza più frequente dell'HZ è la nevralgia post-erpetica (PHN)¹³, una sindrome dolorosa, inquadrata nell'ambito delle sindromi neuropatiche causate da una lesione primaria o una disfunzione del sistema nervoso, caratterizzata da dolore lungo le terminazioni nervose cutanee che può manifestarsi come uno o più accessi dolorosi o parossistici, brucianti o lancinanti, a insorgenza spontanea, associati a parestesie, disestesie, allodinia e iperalgesia¹⁴. Numerose sono le definizioni di PHN e includono: qualsiasi dolore persistente dopo la guarigione dell'eruzione da HZ, dolore persistente 1 mese dopo l'insorgenza del rash, dolore persistente 3 mesi dopo l'insorgenza del rash, dolore persistente 4 mesi dopo l'insorgenza del rash^{4,15,16}. Le

tendenze attuali sembrano definire la PHN come un dolore cronico di lunga durata HZ-correlato che si verifica o persiste almeno 3 mesi dopo l'insorgenza del rash o del dolore acuto da HZ, tenendo conto anche dell'intensità del dolore che dovrebbe raggiungere almeno un valore di 3 in una scala analogica visuale (VAS) da 0 (assenza di dolore) a 10 (massimo dolore immaginabile). La proporzione di pazienti con HZ che sviluppano PHN dipende dalla definizione di PHN utilizzata e dall'età della popolazione. Alcuni recenti studi prospettici hanno valutato la persistenza di sintomi fino a 10 anni dopo l'insorgenza di HZ, documentando la persistenza di episodi dolorosi con alterazioni funzionali nervose¹⁷. In Europa la PHN si verifica nel 6,5-38% (a 1 mese) e 2,6-27% (a 3 mesi) dei casi di HZ¹⁸. In Italia sono stati stimati 452 casi di PHN (definizione a 1 mese) in 3 anni: di questi 350 (77,4%) rientravano anche nella definizione di PHN a 3 mesi¹¹. Pertanto il 6,2% della popolazione adulta con HZ ha sperimentato una PHN della durata di almeno 3 mesi. Un recente studio, condotto attraverso un network di medici di medicina generale (MMG), ha osservato che nel 20,6 e nel 9,2% dei pazienti con HZ, sebbene generalmente trattati precocemente entro le prime 72 ore dall'insorgenza dei sintomi, era presente PHN rispettivamente a 3 e 6 mesi¹⁹.

Caratteristiche cliniche

La lesione caratteristica dell'HZ è un rash vescicolare, a distribuzione unilaterale da 1 a 3 dermatomeri adiacenti, spesso associato a dolore. La comparsa del rash è spesso preceduta da una fase prodromica, caratterizzata da dolore e parestesie nell'area dei dermatomeri che saranno poi interessati dal rash, che in genere precede l'eruzione di 48-72 ore, ma che può iniziare fino a due settimane prima della comparsa delle lesioni²⁰. Il dolore prodromico, intermittente o continuo, può essere associato a sensazione di malessere, disestesie e prurito²¹. Possono essere presenti cefalea, fotofobia e, raramente, febbre. Il rash è inizialmente eritematoso maculopapulare ma evolve rapidamente nelle vescicole, che continuano a formarsi per 3-5 giorni. La trasformazione delle vesci-

cole in pustole e croste continua per 4-7 giorni, poi le vescicole si possono rompere, liberando il virus, oppure si riassorbono gradualmente. Per circa dieci giorni le lesioni desquamano e di solito dopo 2-4 settimane la cute torna integra.

Il liquido delle vescicole contiene virus infettante, non più riscontrabile in fase crostosa²². La localizzazione più frequente è quella toracica, seguita da quella oftalmica (HZO). Con l'aumentare dell'età si osserva un aumento della frequenza delle lesioni craniali (e oftalmiche) a dispetto delle lesioni toraciche^{23 24}. Quando è interessato il nervo trigemino le lesioni possono comparire a livello del volto, della bocca, della lingua o dell'occhio. Particolarmente pericolosa è la forma oftalmica dello zoster (che si verifica per interessamento della I branca del trigemino) per il rischio di cecità in assenza di terapia: infatti i pazienti con interessamento del dorso e del lato del naso (segno di Hutchinson) sono a rischio di sviluppare una cheratite o la necrosi retinica acuta. Nella sindrome di Ramsay-Hunt, invece (interessamento del ganglio genicolato del nervo facciale), oltre alla paralisi motoria del facciale, il dolore e le vescicole compaiono nel canale uditivo esterno nella faccia interna della guancia e il paziente perde il gusto nei due terzi anteriori dell'emilingua omolaterale²⁵.

Dal punto di vista clinico la manifestazione principale del HZ è il dolore, che in genere compare nella fase prodromica e si mantiene anche nella fase di stato, sebbene possa insorgere direttamente durante l'eruzione o nella fase post-erpetica dell'infezione. Questo dolore è molto spesso di intensità moderata-severa e si presenta con caratteristiche variabili da individuo a individuo²⁶: può essere intermittente o continuo e i pazienti lo descrivono come pulsante, acuto, lancinante, trafittivo, urente, tagliente; spesso si associa a parestesie e prurito. Nella metà dei casi il dolore subisce una risoluzione spontanea nell'arco di 2 mesi; nel 20-30% della popolazione affetta da HZ, il dolore è persistente²⁶. I pazienti di età superiore ai 50 anni, soprattutto a partire dai 60 anni di età, hanno un rischio significativamente più elevato di sviluppare la PHN rispetto ai soggetti più giovani^{27 28}.

Sono riconosciuti come fattori predittivi di PHN la nevralgia prodromica, la severità del dolore, l'HZ oftalmico, le limitazioni nello svolgimento delle normali attività prima dell'episodio acuto. La durata del dolore associato a HZ aumenta con l'aumentare dell'età ed è maggiore nei soggetti con più di 70 anni.

Altre complicanze dell'HZ sono la sovrainfezione batterica delle lesioni, la disseminazione cutanea (presenza di 20 o più lesioni cutanee in dermatomeri differenti da quello inizialmente interessato), l'infezione polmonare, la miocardite, l'esofagite, la pancreatite, l'ulcerazione gastrica, l'angioite granulomatosa e l'interessamento del sistema nervoso centrale, che può essere responsabile di leptomeningite, meningoencefalite o mielite, segmentaria o trasversa^{24 29-31}. L'infezione dei neuroni, motori nelle corna anteriori del midollo spinale, può causare una paralisi locale.

Terapia

Le lesioni cutanee vanno mantenute pulite e asciutte per ridurre il rischio di superinfezioni batteriche. Il primo obiettivo del trattamento è comunque la riduzione del dolore. La terapia si avvale di farmaci antivirali, antinfiammatori e analgesici.

La terapia antivirale sistemica riduce la severità e la durata dell'HZ se iniziata entro le prime 48-72 ore dalla comparsa dell'eruzione^{32 33}. Non tutti concordano sul fatto che essa abbia un effetto nel ridurre il rischio di PHN^{34 35}. Si tratta di farmaci sicuri, con effetti collaterali poco frequenti, che in genere recedono con la sospensione. Sono stati segnalati nausea, vomito, diarrea, cefalea, esantema e, raramente, insufficienza renale acuta. I farmaci antivirali utilizzati nel trattamento dell'HZ sono l'aciclovir (800 mg, 5 volte al giorno per 7-10 giorni), il famciclovir (500 mg, 3 volte al giorno per 7 giorni) o il valaciclovir (1.000 mg, 3 volte al giorno per 7 giorni) il brivudin (125 mg una volta al giorno per 7 giorni).

In associazione con i farmaci antivirali per ridurre il dolore in fase acuta può essere usata anche la terapia steroidea, ma non ha effetti sulla PHN³⁶. Andrebbe evitato l'uso di

antivirali topici, perché aumentano la probabilità di sovrainfezione batterica, senza peraltro avere effetti sulla patologia.

La gestione clinica della PHN³⁷ è complessa e solo il 50% dei pazienti trattati riferisce un soddisfacente sollievo del dolore³⁸. Analgesici per via sistemica (FANS, oppioidi) e per via topica (capsaicina, lidocaina), anticonvulsivanti (gabapentin e pregabalin), antidepressivi triciclici e corticosteroidi orali sono utilizzati per il trattamento del dolore con diversa efficacia ed effetti collaterali³⁹⁻⁴¹.

HZ, PHN e relativi trattamenti farmacologici nel database di Health Search

Un'analisi condotta dalla Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) sui dati raccolti in Health Search, il database della Medicina Generale con le informazioni cliniche di oltre 1 milione e mezzo di assistiti, ha mostrato per la prima volta in Italia i diversi aspetti riguardanti l'HZ (incidenza, impatto sulla qualità di vita, trattamenti, costi diretti e indiretti) nel setting delle cure primarie.

L'incidenza di HZ si avvicina molto a quanto riportato in letteratura⁴², anche se sembra essere leggermente superiore. Infatti l'incidenza totale nei soggetti superiori a 16 anni di età è di 5,52/1.000/anno (6,18 per le femmine, 4,77 per i maschi).

Il manifestarsi della PHN è del 5,34% (5,62 per le femmine, 4,93 per i maschi) a 60 giorni e 5,65% (5,96 per le femmine, 5,18 per i maschi) a 90 giorni. Se confrontiamo tali dati con quelli rilevati in uno studio condotto con analoga metodologia e fonte di dati⁴³, essi appaiono coerenti sia per quanto riguarda l'incidenza di HZ sia per la PHN, anche se una sostanziale sovrapposizione di dati tra 60 e 90 giorni non trova altri riscontri in letteratura.

I dati evidenziano un rischio di sviluppo di PHN leggermente inferiore a quello di altri studi^{44 45}. Gran parte di questa differenza può essere attribuibile alla natura stessa della ricerca, trattandosi di uno studio retrospettivo e quindi potenzialmente soggetto a una sotto-registrazione del dato. Oltre a ciò, i dati si basano su diagnosi effettuate e registrate dai MMG, che, mentre per quanto

riguarda l'episodio iniziale di HZ, coincidono sostanzialmente con chi compie la diagnosi, per quello che concerne la PHN può dare luogo a una sottostima a causa del rivolgersi di alcuni pazienti direttamente a centri specialistici. Infine, possono sfuggire le forme più lievi di PHN, spesso trattate con farmaci da automedicazione.

Per quanto concerne la terapia antivirale il farmaco più prescritto è l'aciclovir (32,83% dei soggetti), nonostante la necessità di somministrarlo 5 volte al dì per una settimana, cosa che, per alcuni pazienti anziani, può rappresentare un problema, particolarmente di compliance. Nel 17,4% viene prescritto sempre aciclovir, anche sotto forma di crema. Il valaciclovir è il secondo in ordine di prescrizione (24,14%) ed è generalmente prescritto al dosaggio di 1 g per 3 volte al dì. Infine, il famciclovir (7,4%), alla dose di 500 mg per 3 volte al dì per una settimana.

Data la sostanziale parità di efficacia e sicurezza dei citati trattamenti antivirali, le scelte del MMG potrebbero essere state guidate dal contenimento della spesa farmaceutica, strettamente monitorata negli ultimi anni nella maggior parte delle Regioni italiane. Infatti la differenza dei costi tra i tre farmaci in questione è molto significativa e il più costoso (famciclovir) risulta essere il meno prescritto. L'esteso utilizzo dell'aciclovir, farmaco meno costoso, può essere ricondotto a tali motivazioni, nonostante le succitate problematiche di utilizzo.

A un 6% di pazienti viene anche prescritto un ciclo di steroidi, probabilmente in quei casi in cui la comparsa del dolore e del bruciore in fase iniziale è più marcata.

Le percentuali di utilizzo di antistaminici sono realmente basse, non superando complessivamente il 5% dei pazienti. Va ricordato però come tali farmaci siano abitualmente soggetti a un largo utilizzo in termini di autoprescrizione.

Per quanto concerne la terapia della PHN la scelta di gran lunga preferenziale va nei confronti degli antiepilettici, con in testa il pregabalin (59,84%) seguito dal gabapentin (26,77%). Gli antidepressivi triciclici sono rappresentati esclusivamente dall'amitriptilina, che viene utilizzata solo nel 10,24% dei casi. Nelle raccomandazioni internazionali, tale farmaco viene indivi-

duato come prima scelta nel caso di dolore medio-leggero, soprattutto in virtù della sua tollerabilità alle dosi indicate (25 mg/die) e del suo basso costo. È presumibile che questo farmaco venga privilegiato nei casi di dolore meno intenso. Va infine sottolineato come la raccomandazione del monitoraggio ECGrafico dei pazienti in trattamento, può in qualche modo limitarne prudenzialmente l'uso da parte del MMG.

Per quanto riguarda la durata della terapia va notato che questa potrebbe essere suscettibile di una certa sottostima, a causa della durata limitata del periodo di osservazione (1 anno), che potrebbe aver ridotto la durata di quei casi il cui trattamento è cominciato verso la fine dell'anno. Si riscontra, comunque, che la durata va dalla media di 40,28 giorni del pregabalin a 61,38 giorni dell'amitriptilina. Nella carenza assoluta di dati di letteratura che descrivono il follow-up dei pazienti in terapia, possiamo considerare realisticamente appropriata la durata di questo trattamento, anche in considerazione del fatto che si tratta di valori medi e che, come detto, la presa in carico di questo tipo di pazienti è attribuibile anche a centri specialistici.

Non sorprende il basso utilizzo di farmaci oppiacei, sia perché essi rappresentano un trattamento di seconda linea per la PHN, sia per il generale basso utilizzo di tali farmaci nella pratica medica italiana. La scelta del fentanil transdermico (0,79%) appare come esclusiva, con la durata piuttosto prolungata di 224 giorni di trattamento. Esso viene preferito alle forme orali per la praticità di somministrazione e l'efficacia. È verosimile supporre che tale scelta farmacologica affianchi e non sostituisca le altre nei casi di non responder o di dolore di maggiore intensità.

Il vaccino anti-HZ

Il vaccino attualmente disponibile è stato autorizzato in Europa per l'immissione in commercio nel maggio 2006. Si tratta di un vaccino a virus vivo attenuato contenente non meno di 19.400 unità formanti placca (PFU) di VZV del ceppo Oka/Merck. Il vaccino anti-HZ è indicato per la prevenzione dell'HZ e della nevralgia post-erpetica (PHN) nei soggetti di età pari o superiore ai 50 anni.

Il vaccino anti-HZ agisce contrastando la riattivazione e replicazione virale del VZV, già presente e latente all'interno dei gangli nervosi delle radici sensitive del midollo spinale e craniale. Non è un vaccino terapeutico e non è indicato per il trattamento dell'HZ o della PHN. Il vaccino anti-HZ oggi disponibile necessita di cautela nella catena della distribuzione e va conservato e trasportato refrigerato tra 2 e 8°C, al fine di garantire la stabilità nel tempo della formulazione⁴⁶.

Efficacia clinica e sicurezza del vaccino anti-HZ

L'efficacia clinica del vaccino anti-HZ a virus vivo attenuato, ceppo Oka/Merck, è stata dimostrata da due ampi studi clinici di fase III (oltre 38.000 soggetti di età 60 e 22.000 soggetti di età 50-59)^{47 48}. Il vaccino anti-HZ riduce significativamente il rischio di sviluppare lo zoster e la nevralgia post-erpetica e ha un effetto anche sulla riduzione del dolore acuto e cronico associato allo zoster.

Lo studio SPS (*Shingle Prevention Study*)⁴⁷ ha coinvolto 38.546 soggetti di età pari o superiore a 60 anni, che sono stati randomizzati a ricevere una dose singola del vaccino anti-HZ (n = 19.270) o placebo (n = 19.276). La durata media del follow-up nello SPS è stata di 3,1 anni. L'efficacia del vaccino è stata del 51% verso l'incidenza di HZ e del 61% verso il peso della malattia (*Burden of Illness*, BOI), misurato attraverso un endpoint che include l'incidenza, la gravità, la durata del dolore e il disagio associato all'HZ. L'incidenza di PHN è stata ridotta del 67% nei soggetti vaccinati.

Fra i casi confermati di HZ, i soggetti vaccinati hanno avuto una durata media del dolore e del disagio correlati all'HZ più

breve rispetto ai soggetti del gruppo placebo⁴⁹. Il vaccino risulta essere più efficace nel ridurre la gravità dell'HZ e l'incidenza di PHN nei soggetti di età superiore a 70 anni, mentre si è rivelato meno efficace nel prevenire lo sviluppo di HZ nei soggetti più anziani⁵⁰. Non è risultata alcuna differenza tra i due gruppi (vaccino e placebo) nella distribuzione di HZ per regione dermatomericca, indicando che il vaccino è altrettanto efficace nel prevenire l'HZ qualunque sia il dermatomero interessato⁵⁰.

Lo studio di efficacia e sicurezza ZEST (*Zoster Efficacy and Safety Trial*) ha coinvolto più di 22.000 adulti di età compresa 50-59 e ha dimostrato che, rispetto al placebo, il vaccino anti-HZ riduce l'incidenza di HZ del 69,8%. L'efficacia vaccinale è simile a quella osservata nei soggetti di età 60-69 e maggiore di quella rilevata nei soggetti oltre 70 anni di età⁴⁸.

L'efficacia nel ridurre l'incidenza della nevralgia post-erpetica e il carico della malattia misurato come BOI rimane stabile indipendentemente dall'età. Il beneficio offerto dal vaccino nel prevenire l'incidenza di HZ è massimo nel gruppo di età più giovane, a partire dai 50 anni di età, mentre l'efficacia verso la prevenzione della PHN e della severità della malattia è massima nei soggetti più anziani. L'efficacia nel prevenire l'HZ è, infatti, del 70% nei soggetti di età 50-59, mentre l'efficacia nel ridurre i casi di HZ severi e i casi di PHN è massima nelle fasce di età più anziane, in cui si manifestano comunque i 2/3 dei casi di PHN (Tab. I); infine il vaccino è risultato efficace nel ridurre l'interferenza della patologia sulla qualità di vita quotidiana del 66% nei soggetti oltre 60 anni di età⁵¹.

Il profilo di sicurezza del vaccino anti-HZ è buono, dimostrato in studi clinici che

hanno coinvolto più di 32.000 adulti e da dati post-marketing a partire dalla iniziale approvazione nel 2006.

Questi dati hanno condotto l'EMA/CHMP in Europa a considerare favorevole il rapporto rischio-beneficio del vaccino anti-HZ ceppo Oka/Merck nella prevenzione dell'HZ e della PHN in soggetti > 50 anni, rilasciando l'autorizzazione all'immissione in commercio⁵⁴. Nello SPS⁴⁷ i 38.546 soggetti che hanno ricevuto o una dose di vaccino anti-HZ o il placebo sono stati monitorati per la sicurezza per tutta la durata dello studio. L'incidenza complessiva di reazioni avverse è essenzialmente legata a reazioni nel sito di iniezione. Il rischio di eventi avversi sistemici (SAE) è stato valutato in un trial su circa 12.000 soggetti di età superiore a 60 anni. Entro i 42 giorni dalla somministrazione di vaccino o placebo si sono rilevati SAE nell'1,41% dei vaccinati vs. 1,12% per il placebo, con un rischio relativo non significativo di 1,26 (95% IC: 0,91; 1,73)⁵⁵.

Durata della protezione vaccinale

Per monitorare l'efficacia del vaccino anti-HZ nel tempo è stato condotto uno studio di persistenza a breve termine (STPS), con follow-up mediano di 1,2 anni, avviato nel 2004 come studio secondario dello SPS. Nel corso dello STPS, ai soggetti che avevano ricevuto il placebo è stato offerto il vaccino. L'efficacia stimata nel follow-up STPS è stata del 39,6% verso HZ, del 60,1% verso la PHN e del 50,1% verso il BOI. Lo studio di persistenza a lungo termine (LTPS) ha valutato la durata della protezione contro HZ, PHN e BOI in circa un terzo dei soggetti precedentemente vaccinati nello studio SPS e nel gruppo vaccino dello STPS e ha esteso il follow-up a 12 anni dopo la vaccina-

TABELLA I.

Efficacia del vaccino (VE) anti-herpes zoster contro l'herpes zoster (HZ), la nevralgia post-erpetica (PHN) e il Burden of Illness (BOI), stratificata per età^{52 53}.

Gruppi di età	50-59	60-69	≥ 70
Efficacia del vaccino			
VE HZ	70%	64%	38%
VE PHN	-	66%	67%
VE BOI	-	66%	55%

zione con un follow-up medio di 9,7 anni. L'efficacia stimata del vaccino nello studio LTPS (in soggetti di 70 anni e oltre) è stata del 21% per l'incidenza di HZ, 35% per l'incidenza di PHN e 37% per HZ BOI⁴⁶.

I dati di follow-up a lungo termine (studi fino a 10 anni dopo la vaccinazione in ≥ 60 anni) hanno mostrato una efficacia persistente, anche se la protezione diminuisce gradualmente nel tempo e con l'aumentare dell'età del paziente. Attualmente non sono disponibili informazioni sull'effetto di ulteriori vaccinazioni di richiamo e le Autorità Regolatorie hanno pertanto confermato la scheda vaccinale con una sola dose riconoscendo la durata della protezione sino ad almeno 10 anni.

Dati farmaco-economici

L'insieme degli studi disponibili a livello internazionale ha dimostrato il favorevole profilo farmaco-economico del vaccino anti-HZ⁵⁶.

Lo studio italiano più ampio stima l'incidenza di zoster in 157.000 nuovi casi all'anno, il 73% dei quali in soggetti adulti⁵⁷. Lo stesso studio ha rilevato la proporzione delle PHN sviluppate, le cure mediche a esse associate e i relativi costi nei soggetti immunocompetenti con età uguale o superiore a 50 anni potenzialmente eleggibili per la vaccinazione. I costi totali di HZ e PHN sono stimati in più di € 41 milioni/anno (cure primarie, ospedalizzazioni): infatti i costi diretti medi sono stimati in € 166 (per HZ) e € 560 (per PHN) (inclusendo i pazienti ricoverati). In media un paziente è ospedalizzato da 8 a 10 giorni con un costo di € 2.700. I costi indiretti sono stimati in un terzo del costo totale della malattia, cioè € 13 milioni/anno.

Un recente studio di costo-efficacia⁵⁸ ha misurato l'impatto della vaccinazione su soggetti con età maggiore o uguale a 65 anni e nella fascia di età 70-79 anni, ritenendo la vaccinazione costo-efficace. In Italia è stato condotto uno studio di valutazione economica, mettendo a confronto un intervento sperimentale che prevedeva la somministrazione del vaccino anti-HZ con un intervento di controllo riferito all'attuale strategia terapeutica, nella popolazione oltre 50 anni per la prevenzione dell'HZ e della PHN⁵⁹. L'analisi ha dimostrato che il programma di vaccinazione contro l'HZ e

Messaggi chiave

1. In Italia si verificano ogni anno circa 157.000 nuovi casi di herpes zoster (incidenza 6,3/1.000/anno).
2. Circa 1 individuo su 4 sviluppa HZ nel corso della vita e due terzi dei casi si verificano in individui di età superiore a 50 anni.
3. La complicanza più frequente è la PHN, cioè un dolore neuropatico cronico di lunga durata che persiste dopo tre mesi dall'insorgenza del rash cutaneo.
4. La terapia dell'HZ prevede l'uso di antivirali per 7/10 giorni, i quali si dimostrerebbero efficaci sulla sintomatologia dolorosa in circa il 50% dei casi.
5. È disponibile un vaccino per la prevenzione dell'HZ a virus vivo attenuato, autorizzato per i soggetti di età superiore a 50 anni.
6. Il vaccino anti-HZ riduce significativamente il rischio di sviluppare lo zoster e la nevralgia post-erpetica e ha un effetto anche sulla riduzione del dolore acuto e cronico associato allo zoster.
7. Gli studi clinici effettuati su alcune decine di migliaia di soggetti hanno dimostrato il profilo di efficacia e di sicurezza del vaccino.
8. L'insieme degli studi disponibili a livello internazionale ha dimostrato il favorevole profilo farmaco-economico del vaccino anti-herpes zoster.

la PHN risulta costo-efficace sia nella prospettiva sociale, sia del terzo pagante nei soggetti tra 60 e 79 anni.

La vaccinazione anti-HZ può contribuire a migliorare la salute della popolazione adulta, garantendo che l'invecchiamento di un individuo si associi il più possibile a una vita attiva e in salute. Il vaccino oggi disponibile ha un buon profilo di immunogenicità, efficacia clinica e sul campo. Sulla base dei dati scientifici disponibili, la migliore strategia di Sanità Pubblica consisterebbe nell'offerta del vaccino alla popolazione tra i 60 e 70 anni.

Bibliografia

- 1 Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, et al. *Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review*. BMC Infect Dis 2013;13:170.
- 2 Miller E, Marshall R, Vurden J. *Epidemiology, outcome and control of varicella-zoster infection*. Rev Med Microbiol 1993;4:222-30.
- 3 Bowsher D. *The lifetime occurrence of herpes zoster and prevalence of post-herpetic neuralgia: a retrospective survey in an elderly population*. Eur J Pain 1999;3:335-42.
- 4 Hope-Simpson RE. *Postherpetic neuralgia*. J R Coll Gen Pract 1975;25:571-5.
- 5 Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, et al. *A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction*. Mayo Clin Proc 2007;82:1341-9.
- 6 Whitley RJ, Volpi A, McKendrick M, et al. *Management of herpes zoster and post-herpetic neuralgia now and in the future*. J Clin Virol 2010;48(Suppl 1):S20-8.
- 7 Chidiac C, Bruxelle J, Daures JP, et al. *Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France*. Clin Infect Dis 2001;36:62-9.
- 8 Heymann AD, Chodick G, Karpati T, et al. *Diabetes as a risk factor for herpes zoster infection: results of a population-based study in Israel*. Infection 2008;36:226-30.
- 9 Okamoto S, Hata A, Sadaoka K, et al. *Comparison of varicella-zoster virus-specific immunity of patients with diabetes mellitus and healthy individuals*. J Infect Dis 2009;200:1606-10.
- 10 Johnson RW, McElhaney J, Pedalino B, et al. *Prevention of herpes zoster and its painful and debilitating complications*. Int J Infect Dis 2007;11(Suppl 2):S43-8.
- 11 Gialloreti LE, Merito M, Pezzotti P, et al. *Epidemiology and economic burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: a retrospective population-based study*. BMC Infect Dis 2010;10:230.
- 12 Gabutti G, Serenelli C, Cavallaro A, et al. *Herpes zoster associated hospital admissions in Italy*:

- review of the hospital discharge forms. *Int J Environ Res Public Health* 2009;6:2344-53.
- 13 Scott FT, Johnson RW, Leedham-Green M, et al. *The burden of herpes zoster: a prospective population based study*. *Vaccine* 2006;24:1308-14.
 - 14 Johnson R. *Herpes zoster-predicting and minimizing the impact of post-herpetic neuralgia*. *J Antimicrob Chemother* 2001;47(Suppl T1):1-8.
 - 15 Dworkin RH, Portenoy RK. *Proposed classification of herpes zoster pain*. *Lancet* 1994;343:1648.
 - 16 Dworkin RH, Schmader KE. *Treatment and prevention of postherpetic neuralgia*. *Clin Infect Dis* 2003;36:877-82.
 - 17 Reda H, Greene K, Rice FL, et al. *Natural history of herpes zoster: late follow-up of 3.9 years (n = 43) and 7.7 years (n = 10)*. *Pain* 2013;154:2227-33.
 - 18 Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, et al. *Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database*. *Fam Pract* 2002;19:471-5.
 - 19 Franco E, Perinetti E, Marchettini P, et al. *Proportion of post herpetic neuralgia among patients with herpes zoster in Italy - a multicenter prospective observational study (Heroes study)*. 9th Congress of the EUGMS, Venice, 2th-4th October 2013.
 - 20 Meister W, Neiss A, Gross G, et al. *Demography, symptomatology, and course of disease in ambulatory zoster patients. A physician-based survey in Germany*. *Intervirology* 1998;41:272-7.
 - 21 Johnson RW, Whitton TL. *Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia*. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:551-9.
 - 22 Thomas SL, Hall AJ. *What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster?* *Lancet Infect Dis* 2004;4:26-33.
 - 23 Ragozzino MW, Melton LJ 3rd, Kurland LT, et al. *Population-based study of herpes zoster and its sequelae*. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:310-6.
 - 24 Opstelten W, Zaal MJ. *Managing ophthalmic herpes zoster in primary care*. *BMJ* 2005;331:147-51.
 - 25 Whitley Rj. *Varicella-zoster virus infection*. In: Dennis LK, Harrison TR, eds. *Principles of internal medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill 2005, pp. 1042-5.
 - 26 Katz J, Cooper EM, Walther RR, et al. *Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life*. *Clin Infect Dis* 2004;39:342-8.
 - 27 Scott FT, Leedham-Green ME, Barrett-Muir WY, et al. *A study of shingles and the development of postherpetic neuralgia in East London*. *J Med Virol* 2003;70(Suppl 1):S24-30.
 - 28 Schmader K, Gnann JW Jr, Watson CP. *The epidemiological, clinical, and pathological rationale for the herpes zoster vaccine*. *J Infect Dis* 2008;197:S207-15.
 - 29 Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R. *VZV vasculopathy and postherpetic neuralgia: progress and perspective on antiviral therapy*. *Neurology* 2005;64:21-5.
 - 30 Gershon A. *Varicella and herpes zoster: clinical diseases and complications*. *Herpes* 2006;13(Suppl 1):4A-8.
 - 31 Volpi A. *Severe complications of herpes zoster*. *Herpes* 2007;14(Suppl 2):35-9.
 - 32 Volpi A, Gross G, Hercogova J. *Current management of herpes zoster: the European view*. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:317-25.
 - 33 Johnson RW, Wasner G, Saddier P, et al. *Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology and management*. *Expert Rev Neurother* 2007;7:1581-95.
 - 34 Tyring SK. *Management of herpes zoster and postherpetic neuralgia*. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:S136-42.
 - 35 Dworkin RH, Perkins FM, Nagasako EM. *Prospects for the prevention of postherpetic neuralgia in herpes zoster patients*. *Clin J Pain* 2000;16(Suppl 2):S90-100.
 - 36 Cherubini A, Gasperini B. *Prevenzione delle infezioni da herpes zoster nella popolazione anziana e gestione della nevralgia post-erpetica*. *G Gerontol* 2008;56:146-53.
 - 37 Drolet M, Hobelmann G, Maine DN. *Vaccination against herpes zoster in developed countries. State of the evidence*. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:1177-84.
 - 38 Christo PJ, Hobelmann G, Maine DN. *Post-herpetic neuralgia in older adults: evidence-based approaches to clinical management*. *Drugs Aging* 2007;24:1-19.
 - 39 Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, et al. *Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review*. *PLoS Med* 2005;2:e164.
 - 40 Johnson RW. *Zoster-associated pain: what is known, who is at risk and how can it be managed?* *Herpes* 2007;14(Suppl 2):30-4.
 - 41 Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. *EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision*. *Eur J Neurol* 2010;17:1113-23.
 - 42 Donahue JG, Choo PW, Manson JE, et al. *The incidence of herpes zoster*. *Arch Intern Med* 1995;155:1605-09.
 - 43 Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, et al. *Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database*. *Family Practice* 2002;19:471-75.
 - 44 Hope-Simpson RE. *Postherpetic neuralgia*. *J R Coll Gen Pract* 1975;25:571-5.
 - 45 Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S, et al. *Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow-up*. *BMJ* 2000;321:794-6.
 - 46 EMA. *SPC Zostavax*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000674/WC500053462.pdf.
 - 47 Oxman MN, Levin MJ, Johnson Gr, et al. *A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults*. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.
 - 48 Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, et al. *Efficacy, safety and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years*. *Clin Infect Dis* 2012;54:922-8.
 - 49 Coplan PM, Schmader K, Nikas A, et al. *Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory*. *J Pain* 2004;5:344-56.
 - 50 Sanford M, Keating GM. *Zoster vaccine (Zostavax®): a review of its use in preventing herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults*. *Drugs Aging* 2010;27:159-76.
 - 51 EUnethTA. *Pilot relative effectiveness assessment on Zostavax*. Sept 2013. http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Zostavax_main%20report%20including%20appendices_20130922.pdf.
 - 52 US NIH, 2012. *Safety, tolerability, and immunogenicity of a booster dose of zoster vaccine, live (V211-029)*. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01245751>.
 - 53 Tseng HF, Smith NHarpaz R, et al. *Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease*. *JAMA* 2011;305:160-6.
 - 54 EMA. *Zostavax® scientific discussions*. 2006, 2007. Online.
 - 55 Murray AV, Reisinger KS, Kerzner B, et al. *Safety and tolerability of zoster vaccine in adults ≥ 60 years old*. *Hum Vaccin* 2011;7:1130-6.
 - 56 Keating GM. *Shingles (Herpes zoster) vaccine (Zostavax): a review of its use in the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in adults aged > 50 years*. *Drugs* 2013;73:1227-44.
 - 57 Bouhassira D, Chassany O, Gaillat J, et al. *Patient perspective on herpes zoster and its complications: an observational prospective study in patients aged over 50 years in general practice*. *Pain* 2012;153:342-9.
 - 58 Bresse X, Annemans L, Préaud E, et al. *Vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia in France: a cost effectiveness analysis*. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2013;13:393-406.
 - 59 Ruggeri M. *Analisi di costo-efficacia del vaccino contro l'herpes zoster e la nevralgia postherpetica in Italia*. 6° Congresso Nazionale SIHTA, Bari, 7-9 novembre 2013.